

УДК 547.791

ЗРУЧНИЙ ШЛЯХ СИНТЕЗУ 2-(4-АМІНО-1*H*-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Н. Походило*, М. Тупичак, О. Шийка, М. Обушак

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

Запропоновано зручний підхід до синтезу 2-(4-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл) оцтової кислоти, що може бути загальним для синтезу аналогів 4-аміно-1*H*-1,2,3-триазольних карбонових кислот та для одержання на їх основі пептидних сполук.

Ключові слова: азиди, 1,3-диполярне циклоприєднання, 1,2,3-триазоли, амінокислоти, пептидоміметики.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6002.285>

1. Вступ

Дизаміщені 1,2,3-триазоли – це унікальний клас гетероциклів з цінними властивостями для застосування їх у хімії пептидів, оскільки вони схожі з амідними зв'язками (пептидні мімікрії) і є стійкими до ферментативної деградації [1]. Ці характеристики роблять 1,2,3-триазоли перспективними сурогатами амідних зв'язків для розробки нових пептидоміметиків з потенційно покращеними біологічними характеристиками. Більше того, триазольне кільце може бути сурогатом як *транс*-, так і *цис*-амідного зв'язку, залежно від того, який триазол застосовують – 1,4- чи 1,5-дизаміщений [2]. Потенціал триазолу як біоізоостеру амідного зв'язку у дизайні пептидоміметиків продемонстровано у низці недавніх публікацій [3–15]. У більшості згаданих прикладів для синтезу 1,4- та 1,5-дизаміщених триазолів використовують Cu(I)- чи Ru(I)-каталізоване циклоприєднання азидів до алкінів [16], що є зручними і високопродуктивними підходами до формування 1,2,3-триазольного кільця. Одним із альтернативних шляхів вдалої реалізації цієї новітньої стратегії модифікації пептидів є створення бібліотек будівельних блоків – аналогів амінокислот з 1,2,3-триазольними каркасами, що можуть бути легко введені у поліпептидний ланцюг за допомогою класичних реакцій модифікації пептидів.

2. Результати досліджень та їх обговорення

У цій праці ми запропонували зручний підхід до синтезу 2-(4-аміно-1*H*-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти **9** (схема 1), що може бути загальним для синтезу й інших карбонових кислот з 4-аміно-1*H*-1,2,3-триазольним фрагментом та для конструювання на їх основі аналогів природних пептидних сполук та для пошуку серед них біологічно активних. Як зручний вихідний реагент, ми обрали діетиламід азидооцтової кислоти **1**, який легко одержати з відповідного хлорпохідного і який,

на відміну від азидооцтового естеру, є твердою речовиною і може зберігатися протягом тривалого часу. Реакцією азиду **1** з метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **2** за наявності каталітичної кількості CuI та триетиламіну як співкатализатора одержано з високим виходом триазол **3**. Наявність у молекулі амідного та естерного угруповань створює можливість для їхньої селективної модифікації. Крім того, варто зауважити, що електронозбагачене триазольне кільце сприяє гідролізу естерної групи у положенні 4. Так, проводячи гідроліз естеру **3** у м'яких умовах за кімнатної температури, ми селективно одержали кислоту **4** з виходом, близьким до кількісного. Ацетамідний фрагмент при цьому не гідролізував. Дією на кислоту **4** оксалілом хлористим її кількісно перетворено у хлорангідрид **5**. Останній легко піддавався амінолізу з утворенням амиду **6**, а також взаємодіяв з азидом натрію з утворенням азиду **7**. Амід **6** є перспективним для подальших досліджень, зокрема як прекурсор нітрильної групи у положенні 4. Азид **7** виявився за кімнатної температури стійкою кристалічною речовиною, був виділений та охарактеризований за допомогою ¹H ЯМР спектроскопії. В умовах перегрупування Курціуса азид **7** був перетворений у відповідний *трет*-бутил карбамат **8**, який є зручним попередником амінокислоти **9**. Зняттям *трет*-бутил карбаматного захисту трифлуороцтовою кислотою з подальшим гідролізом амиду за нагрівання в 10 % NaOH одержано з хорошим виходом цільову амінокислоту **9**.

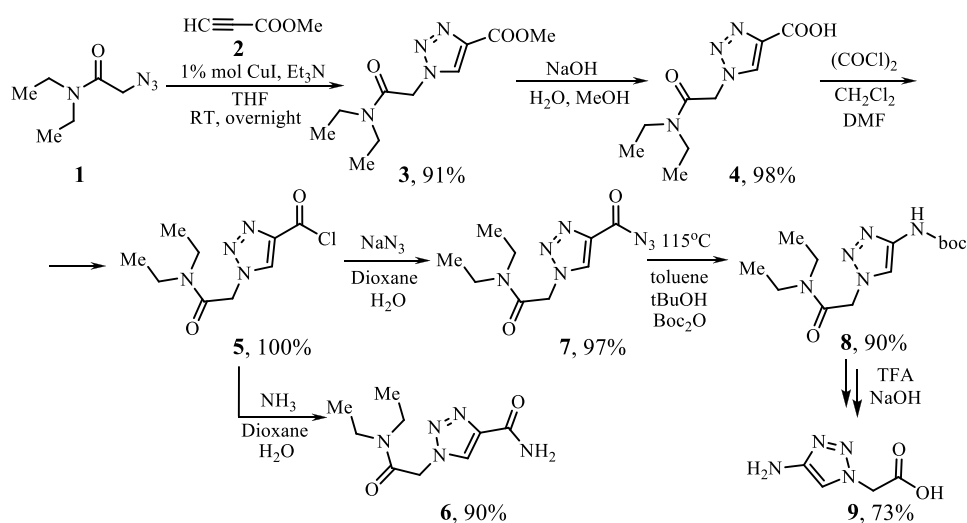


Схема 1. Синтез 2-(4-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти **9**

Scheme 1. Synthesis 2-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid **9**

3. Висновки

На прикладі синтезу 2-(4-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти продемонстровано зручний шлях селективної модифікації замісників у триазолі, що створює перспективи для одержання ізоструктурних похідних і конструювання на їх основі комбінаторних бібліотек пептидоміметиків для пошуку біологічно активних сполук.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц для ^1H , розчинник $\text{DMSO-}d_6$. Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Мас-спектри записані за допомогою Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI. Для всіх сполук отримано задовільні значення елементного аналізу (С, Н, N).

Методика одержання 2-азидо-*N,N*-діетилацетаміду (1) [17]. До розчину 14,9 г (0,1 моль) 2-хлор-*N,N*-діетилацетаміда в 120 мл метанолу додавали 20 мл води і 7,8 г (0,12 моль) азиду натрію. Суміш перемішували 2 год при 50–60°C. Метанол відганяли у вакуумі, до залишку додавали 30 мл води. Азид екстрагували хлористим метиленом (2x15 мл), сушили Na_2SO_4 . Розчинник відганяли у вакуумі й отримували азид, який використовували без додаткового очищення. Вихід 94 %. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 3,96 (с, 2Н, CH_2), 3,32 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2Н, CH_2), 3,23 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2Н, CH_2), 1,15 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3), 1,09 (т, $J = 7,1$ Гц, 3Н, CH_3). Знайдено, %: С 46,17; Н 7,81; N 35,93. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, %: С 46,14; Н 7,74; N 35,87.

Синтез метил 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилату (3). Розчиняють 1,5 г (10 ммоль) 2-азидо-*N,N*-діетилацетаміду, 0,9 г (11 ммоль) метилпропіолату в 25 мл тетрагідрофурану. До розчину додають воду до початку утворення емульсії та каталітичну кількість CuI (1 % моль) та 0,4 мл (2,8 ммоль) триетиламіну. Суміш перемішують за кімнатної температури, контролюючи перебіг реакції методом ТШХ, за зникненням вихідного азиду. Упарюють розчинник за пониженого тиску, залишок обробляють 15 мл води і 1,5 мл концентрованого розчину аміаку. Продукт екстрагують дихлорометаном (3x10 мл). Екстракт сушать Na_2SO_4 , розчинник упарюють під зниженим тиском й одержують триазол **3**. Вихід 91 %. $T_{\text{топл}}$ 117–118°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 8,52 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 5,43 (с, 2Н, CH_2), 3,88 (с, 3Н, CH_3O), 3,43 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2Н, CH_2N), 3,35 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2Н, CH_2N), 1,27 (т, $J = 6,8$ Гц, 3Н, CH_3), 1,11 (т, $J = 6,8$ Гц, 3Н, CH_3). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 241 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 49,83; Н 6,87; N 23,41. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: С 49,91; Н 6,77; N 23,35.

Синтез 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (4). Розчиняють 2,4 г (10 ммоль) естеру **3** в 50 мл метанолу і додають розчин 0,4 г (10 ммоль) NaOH в 10 мл води. Залишають за кімнатної температури на 7 год. Упарюють метанол, залишок розчиняють у воді, екстрагують дихлорометаном. Водну фракцію підкислюють концентрованою HCl до кислої реакції. Осад відфільтровують та одержують цільову кислоту. Вихід 98 %. $T_{\text{топл}}$ 209–210°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.ч.: 12,84 (ш.с, 1Н, COOH), 8,43 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 5,42 (с, 2Н, CH_2), 3,43 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2Н, CH_2N), 3,35 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2Н, CH_2N), 1,27 (т, $J = 7,0$ Гц, 2Н, CH_3), 1,11 (т, $J = 6,9$ Гц, 2Н, CH_3). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 227 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: С 47,77; Н 6,27; N 24,72. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$. Обчислено, %: С 47,78; Н 6,24; N 24,77.

1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонілхлорид (5). До розчину 2,3 г (10 моль) кислоти **4** в 50 мл дихлорметану, охолодженого до 0°C додають краплями 1,7 мл оксалілхлориду та 2–3 краплі DMF та залишають за кімнатної температури на ніч. Упарюють у вакуумі дихлорметан, одержують хлорангідрид кислоти кількісно. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.ч.: 8,50 (с, 1Н, $\text{H}_{\text{триазол}}$), 5,30 (д, $J = 2,3$ Гц, 2Н, CH_2), 3,54–3,26 (м, 4Н, CH_2N), 1,33 (д, $J = 6,4$ Гц, 3Н, CH_3), 1,15 (т, $J = 6,1$ Гц, 3Н, CH_3).

Синтез 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксаміду (6).

За інтенсивного перемішування додають 1,22 г (5 ммоль) хлорангідриду **4** до суміші 5 мл 25 %-ного розчину аміаку та 15 мл діоксану, охолодженого до 0°C, та залишають за кімнатної температури на 30 хв. Розводять водою й амід, що випадає в осад, відфільтровують і кристалізують за необхідності з етанолу. Вихід 90 %. $T_{\text{топл.}}$ 246–247°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,32 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Триазол}}$), 7,50 (с, 1H, NH), 7,27 (с, 1H, NH), 5,40 (с, 2H, CH_2), 3,43 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H, CH_2N), 3,35 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H, CH_2N), 1,27 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H, CH_3), 1,11 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H, CH_3). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 226 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 47,91; H 6,75; N 31,11. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$. Обчислено, %: C 47,99; H 6,71; N 31,09.

1-(2-(Діетиламіно)-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбонілазид (7).

До розчину азиду натрію 0,65 г (10 ммоль) у суміші 1,3 мл води та 3 мл діоксану при 0°C докrapують розчин 1,22 г (5 ммоль) хлорангідриду **4** в 4 мл діоксану та залишають за кімнатної температури на годину. Розводять водою (7 мл) й екстрагують толуеном (7 мл). Екстракт промивають двічі водою (3 мл) та осушують над CaCl_2 . Вихід 97 %. $T_{\text{топл.}}$ 144°C (розклад). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 8,66 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Триазол}}$), 5,46 (с, 2H, CH_2), 3,42 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H, CH_2N), 3,34 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H, CH_2N), 1,26 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H, CH_3), 1,10 (т, $J = 6,6$ Гц, 3H, CH_3).

трет-Бутил 1-(2-(діетиламіно)-2-оксоетил)-1H-1,2,3-триазол-4-ілкарбамат (8).

До 10 мл сухого толуену та 10 мл сухого трет-бутанолу, нагрітого до 100°C, обережно докrapують розчин азиду **11** 2,6 г (10 ммоль) в 25 мл толуену. Нагрівають до припинення виділення азоту ще 3 год. Охолоджують до 40°C і прикrapують піролідин та 1,1 г ди-трет-бутилдикарбонату. Витримують годину при 50°C, упарюють у вакуумі толуен і непрореагований трет-бутанол та одержують карбамід **8**. Вихід 90 %. $T_{\text{топл.}}$ 164–166°C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 9,78 (с, 1H, NH), 7,78 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Триазол}}$), 5,25 (с, 2H, CH_2), 3,41 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H, CH_2N), 3,33 (кв, $J = 7,0$ Гц, 2H, CH_2N), 1,49 (с, 9H, $t\text{Bu}$), 1,25 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH_3), 1,10 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H, CH_3). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 298 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 52,55; H 7,88; N 23,52. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$. Обчислено, %: C 52,51; H 7,80; N 23,55.

Синтез 2-(4-аміно-1H-1,2,3-триазол-1-іл)оцтової кислоти (9).

Трифтороцтову кислоту (1,3 мл) додавали до суспензії трет-бутил карбамату **8** (1,5 г, 3 ммоль) у дихлорметані (2,4 мл) і реакційну суміш перемішували при 45°C протягом 1,5 год. Розчинники випарювали у вакуумі та розчиняли в 2,4 мл 10 % NaOH, кип'ятили за нагрівання 15 хв і охолоджували. Розчин промивають ТБМЕ, а до водної фракції додають 0,36 мл оцтової кислоти. Охолоджують до 0°C і фільтрують цільову кислоту. Деяку кількість кислоти отримують висолюванням розчину й екстракцією етилацетатом з подальшим випарюванням розчинника у вакуумі. Вихід 73 %. $T_{\text{топл.}}$ 104 °C (розклад). Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. ч.: 7,75 (с, 1H, $\text{H}_{\text{Триазол}}$), 5,73 (с, 2H, NH_2), 5,25 (с, 2H, CH_2). Мас-спектр (CI): m/z (%) = 143 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C 33,88; H 4,21; N 39,37. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_2$. Обчислено, %: C 33,81; H 4,26; N 39,42.

1. Valverde I. E., Mindt T. L. 1,2,3-Triazoles as amide-bond surrogates in peptidomimetics // CHIMIA. 2013. Vol. 67, No. 4. P. 262–266. DOI: <https://doi.org/10.2533/chimia.2013.262>
2. Pedersen D. S., Abell A. 1,2,3-Triazoles in peptidomimetic chemistry // Eur. J. Org. Chem. 2011. Vol. 2011, No. 13. P. 2399–2411. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100157>

3. *Kracker O., Góra J., Krzciuk-Gula J.* et al. 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazole-containing peptidotriazolamers: design principles for a class of versatile peptidomimetics // *Chem. Eur. J.* 2018. Vol. 24, No. 4. P. 953–961. DOI: <https://doi.org/10.1002/chem.201704583>
4. *Salah K. B. H., Legrand B., Das S.* et al. Straightforward strategy to substitute amide bonds by 1,2,3-triazoles in peptaibols analogs using Aibψ[Tz]-Xaa dipeptides // *Biopolymers.* 2015. Vol. 104, No. 5. P. 611–621. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.22641>
5. *Mascarin A., Valverde I. E., Vomstein S.* et al. 1,2,3-Triazole stabilized neurotensin-based radiopeptidomimetics for improved tumor targeting // *Bioconjugate Chem.* 2015. Vol. 26, No. 10. P. 2143–2152. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.bioconjchem.5b00444>
6. *Valverde I. E., Huxol E., Mindt T. L.* Radiolabeled antagonistic bombesin peptidomimetics for tumor targeting // *J. Label Compd. Radiopharm.* 2014. Vol. 57, No. 4. P. 275–278. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlcr.3162>
7. *Valverde I. E., Bauman A., Kluba C.A.* 1,2,3-Triazoles as amide bond mimics: Triazole scan yields protease-resistant peptidomimetics for tumor targeting // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. Vol. 52, No. 34. P. 8957–8960. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201303108>
8. *Tischler M., Nasu D., Empting M.* et al. Braces for the peptide backbone: Insights into structure–activity relationships of protease inhibitor mimics with locked amide conformations // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51, No. 15. P. 3708–3712. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201108983>
9. *Valverde I. E., Lecaillon F., Lalmanach G.* Synthesis of a biologically active triazole-containing analogue of cystatin A through successive peptidomimetic alkyne–azide ligations // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012. Vol. 51, No. 3. P. 718–722. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201107222>
10. *Davis M. R., Singh E. K., Wahyudi H.* et al. Synthesis of sansalvamide A peptidomimetics: triazole, oxazole, thiazole, and pseudoproline containing compounds // *Tetrahedron.* 2012. Vol. 68, No. 4. P. 1029–1051. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.11.089>
11. *Horne W. S., Olsen C. A., Beierle J. M.* et al. Probing the bioactive conformation of an archetypal natural product HDAC inhibitor with conformationally homogeneous triazole-modified cyclic tetrapeptides // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48, No. 26. P. 4718–4724. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.200805900>
12. *Hong V., Presolski S. I., Ma C., Finn M. G.* Analysis and optimization of copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition for bioconjugation // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. Vol. 48, No. 52. P. 9879–9883. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.200905087>
13. *Liua Y., Zhang L., Wan J.* Design and synthesis of cyclo[–Arg–Gly–Asp–Ψ(triazole)–Gly–Xaa–]peptide analogues by click chemistry // *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64, No. 47. P. 10728–10734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.08.090>
14. *Tam A., Arnold U., Soellner M. B.* et al. Protein prosthesis: 1,5-Disubstituted[1,2,3]triazoles as cis-peptide bond surrogates // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129, No. 42. P. 12670–12671. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja075865s>
15. *Bock V. D., Speijer D., Hiemstra H.* et al. 1,2,3-Triazoles as peptide bond isosteres: synthesis and biological evaluation of cyclotetrapeptide mimics // *Org. Biomol. Chem.* 2007. No. 5. P. 971–975. DOI: <https://doi.org/10.1039/B616751A>
16. *Savka R. D., Pokhodylo N. T., Obushak M. D.* Regiolectivity of click-reactions of azides with alkynes and their application in multicomponent synthesis (review) // *Scientific Issue Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University. Series: Chemistry.* 2017. No. 24. P. 3–10 (in Ukrainian).

17. *Joshi M. C., Wicht K. J., Taylor D. et al. In vitro antimalarial activity, β -haematin inhibition and structure–activity relationships in a series of quinoline triazoles // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 69. P. 338–347. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.08.046>*

CONVENIENT SYNTHESIS OF 2-(4-AMINO-1H-1,2,3-TRIAZOL-1-YL) ACETIC ACID

N. Pokhodylo*, M. Tupyshak, O. Shyyka, M. Obushak

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: pokhodylo@gmail.com*

A convenient approach to the synthesis of 2-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl) acetic acid is shown, that may be general for the synthesis of 4-amino-1H-1,2,3-triazole carboxylic acid analogues and peptide compounds based on them.

As a convenient starting agent, we selected 2-azido-N,N-diethylacetamide, which is readily obtained from the corresponding chloroacetamide and is a stable solid substance. Azide reacts with a methyl propiolate in the presence of a catalytic amount of CuI and triethylamine as a co-catalyst, occurs in high yields and leads to the formation of triazole. The presence of an amide and ester group in the molecule opens the possibility of their selective modification. In addition, it should be noted that the electronegative triazole ring promotes the hydrolysis of the ester group at position 4 in triazole. Thus, by performing the hydrolysis of the ester under mild conditions at room temperature, acid was obtained selectively with a yield close to the quantitative one. Nevertheless, acetamide fragment was not hydrolyzed. The action on acid with oxalyl chloride is quantitatively converted to acyl chloride. The last one easily undergoes aminolysis to form amide and also interacts with sodium azide to form azide. Amide is promising for further studies, in particular as a precursor of the nitrile group. Azide was found to be a stable crystalline at room temperature, was isolated and characterized by ^1H NMR spectroscopy. In the conditions of the Curtius rearrangement, azide was converted to the corresponding tert-butyl carbamate, which is a convenient precursor of the amino acid. The target amino acid was obtained with a good yield after removal of tert-butyl carbamate protection group with trifluoroacetic acid followed by hydrolysis of amide when heated in 10 % NaOH.

An example of the synthesis of 2-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetic acid demonstrates a convenient way of selective modification of the substituents in the triazole, which open prospects for the preparation of isostructural derivatives and the construction of combinatorial libraries of peptidomimetics to find biologically active compounds.

Keywords: azides, 1,3-dipolar cycloaddition, 1,2,3-triazoles, amino acids, peptidomimetics.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2018
Прийнята до друку 23.01.2019